RÉSUME DE THÈSE

Interaction des stéroïdes sexuels et du cortisol dans le contrôle de la fonction de reproduction et du métabolisme calcique chez un Téléostéen migrateur, l'anguille (*Anguilla anguilla* L.), par Miskal SBAIHI, Laboratoire de Physiologie Générale et Comparée, MNHN, UMR 8572 CNRS, 7 rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05, FRANCE. [sbaihi@mnhn.fr]

Thèse de Doctorat, Spécialité: Physiologie de la Reproduction, Université Paris VI, 2001, 212 p., 6 tabs, 51 figs, 476 réfs.

La fonction de reproduction, chez les Téléostéens comme chez les autres Vertébrés, est contrôlée par l'axe neuroendocrinien gonadotrope. D'autres axes neuroendocriniens peuvent être impliqués, en particulier pour la mobilisation des réserves énergétiques, métaboliques et calciques nécessaires à la repro-duction.

L'anguille européenne (*Anguilla anguilla*) présente un cycle biologique favorable à l'étude de ces interactions endocriniennes, car la vitellogenèse se produit lors d'une longue période de jeûne et de migration : l'ensemble des besoins énergétiques, métaboliques et calciques, nécessaires au développement gona-dique et à la migration sont assurés par la mobilisation des réserves accumulées pendant la phase de croissance juvénile.

Nous avons recherché le rôle et les interactions entre les stéroïdes sexuels (E2, testostérone T) et le cortisol (F) dans le contrôle direct de la fonction de reproduction et dans son contrôle indirect, métabolique, en étudiant l'effet de traitements hormonaux sur les paramètres suivants : synthèse de vitellogénine (Vg) *in vivo* et *in vitro* (culture primaire d'hépatocytes) ; synthèse de LH *in vivo* et *in vitro* (culture primaire de cellules hypophysaires) ; taux de GnRH (mGnRH et cGnRH-II) ; régression du tractus digestif pour la mobilisation des réserves métaboliques ; résorption de l'os vertébral pour la mobilisation des réserves calciques (taux de minéral = TDM ; degré de minérali-sation = DDM ; compacité osseuse = CO ; surface des logettes ostéocytaires = SO ; histologie des lacunes ostéoclastiques). Nous avons mis en évidence trois types de mécanismes de déminéralisation du squelette vertébral (déminéralisation diffuse, résorption ostéocytaire et ostéoclas-tique).

Les résultats montrent que les stéroïdes sexuels et le cortisol ont des effets différentiels et synergiques dans le contrôle de la reproduction et des métabolismes qui lui sont liés : E2 joue un rôle majeur dans le contrôle direct hépatique de la synthèse de Vg et induit une résorption du squelette vertébral avec la mobilisation des réserves phospho-calciques nécessaires à la Vg. T n'a pas d'action, seule, sur la synthèse de Vg, mais stimule la synthèse de LH par une action directe hypophysaire sur l'ARNm de LH ß; T induit aussi la mobilisation des réserves métaboli-ques (régression du tractus digestif) mais n'a pas d'effet, seule, sur la mobilisation des réserves calciques. F stimule la synthèse de LH par une action directe hypophysaire sur l'ARNm de LH ß et a un rôle important dans la mobilisation des réserves métAboliques et calciques nécessaires à la vitellogenèse ; ces trois actions de F sont potentialisées en présence de T. Une hormone thyroïdienne, la thyroxine induit aussi une forte résorption du squelette vertébral. Enfin, la combinaison (E2, T, F) produit un effet maximal sur la majorité des paramètres étudiés, montrant un effet synergique des stéroïdes sexuels et du cortisol dans le contrôle de la reproduction et du métabolisme calcique.

Le rôle de E2 dans la vitellogenèse et la résorption osseuse serait un caractère propre aux Vertébrés ovipares. Inversement, l'action du cortisol et de la thyroxine dans la résorption osseuse vertébrale peut avoir été conservée au cours de l'évolution des Vertébrés, jusqu'aux Mammifères, et en particulier chez l'homme dans des situations pathologiques d'ostéoporoses secondaires.

Summary. - The interaction of sex steroids and cortisol on the control of reproduction and cal-cium metabolism in a migratory teleost, the eel (*Anguilla anguilla*).

Reproductive function in teleosts, as in other vertebrates, is controlled by the neuroendocrine-gonadotropin axis. Other neuroendocrine axes may also be involved, particulary for the mobilisation of metabolic, energetic and calcium reserves necessary for reproduction.

The European eel (*Anguilla anguilla*) provides a model life cycle to study these endocrine interactions as vitellogenesis occurs during a long migration period: all metabolic, energetic and calcium needs essential for gonadal development and migration are provided by mobilising reserves accumulated during the juvenile growth phase. We have studied the role and interaction of the sex steroids E2 and testosterone (T), and cortisol (F) in the direct control of the reproductive function, and the indirect control (metabolic) by studying the effects of hormonal treatment on the following parameters: vitellogenin (Vg) synthesis *in vivo* and *in vitro* (primary hepatocyte culture); LH synthesis *in vivo* and *in vitro* (primary pituitary cell culture); GnRH levels (mGnRH and cGnRH-II); digestive tract regression for metabolic reserve mobilisation; resorption of vertebrae for calcium reserve mobilisation (mineral rate, degree of mineralisation, bone compacity, periosteocytic resorption, histology of osteoclastique lacunae resorption). We have provided evidence for three mechanisms of skeletal vertebrae demineralisation (diffuse demineralisation, perilacunar osteocytic and osteoclastic resorption).

The results demonstrate that sex steroids and cortisol have differential and synergystic effects on the control of reproduction and its associated metabolisms: E2 plays a major role in direct hepatic control of Vg synthesis and induces skeletal vertebrae resorption with mobilisation of phospho-calcium reserves necessary for Vg synthesis. T alone is not involved in Vg synthesis, but stimulates LH synthesis by acting directly on LH ß mRNA levels in the pituitary gland and also induces the mobilisation of metabolic reserves (regression of the digestive tract) but does not act on calcium reserves. F stimulates LH synthesis by a direct pituitary action on LH ß mRNA levels and is important in mobilising calcium and metabolic reserves necessary for Vg synthesis; these three actions are enhanced in the presence of T. Thyroxin, a thyroid hormone, also strongly induces skeletal vertebrae resorption. Finally, combining all three steroids, (E2, T, F) produces a maximal effect on the majority of parameters studied, demonstrating a synergystic effect of sex steroids and cortisol on the control of reproduction and calcium metabolism.

The role of E2 in vitellogenesis and bone resorption may represent a specific characteristic of oviparous vertebrates. Conversely, the action of cortisol and thyroxin on vertebrae resorption may have been conserved during vertebrate evolution up to mammals, and in particular in pathological situations of secondary osteoporosis in humans.

Key words.- Anguillidae - *Anguilla anguilla* - Reproduction - Metabolism - Calcium - Bone - Resorption - Sex steroids - Cortisol - Thyroxin - Vitellogenin - LH - GnRH.